

REPRINTS

Meldonijs – sadzīve, business, sports

Pēteris Apinis,*

Latvijas Ārstu biedrības prezidents, Latvijas Sporta federāciju padomes viceprezidents

Vilnis Dzērve,*

Dr.med., kardiologs, LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta vadošais pētnieks,
zinātniskās padomes priekšsēdētājs, Latvijas Ārstu biedrības valdes loceklis

Īsumā

Pasaules Antidopinga aģentūra (WADA) no 1. janvāra iekļāvusi meldoniju aizliegto preparātu sarakstā. Tas ir aizliegts gan sacensību, gan ārpussacensību periodā un iekļauts *Hormonu un līdzīgu produktu* (modernāk būtu teikt – *Hormoni un vielmaiņas modulatori*) kategorijā. Vai tam ir rodams kāds pamatojums un kāds?

Meldonijs – sadzīve, bizness, sports

Pēteris Apinis,*

Latvijas Ārstu biedrības prezidents, Latvijas Sporta federāciju padomes viceprezidents

Vilnis Dzērve,*

Dr.med., kardiologs, LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta vadošais pētnieks, zinātniskās padomes priekšsēdētājs, Latvijas Ārstu biedrības valdes loceklis

L-karnitīns un meldonijs kā Latvijas veiksmes stāsts

L-karnitīns un meldonijs ir Latvijas veiksmes stāsts, gluži kā igauņiem *Skype* un lietuviešiem *Žalgiris* (vai varbūt *Maxima*). Un īsti nav iespējams runāt par mildronātu, nestāstot par L-karnitīnu. Tālab 1905. gadā karnitīnu atklāja latviešu bioķīmiķis Roberts Krimbergs (1874–1941). Viņš to izdalīja no Lībiga gaļas ekstrakta filtrāta, savu ziņojumu par atklājumu publicēja tā laika ietekmīgākajā bioķīmijas žurnālā *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, vēlāk pats atklāja karnitīna ķīmisko formulu, karnitīns ir 3-hidroksi-4-trimetil-aminobutanoāts. (Skat. 1. attēlu.)

Roberts Krimbergs Nobela prēmiju nesāņēja tāpēc, ka viņa dižākie pētījumi sakrīta ar 1. pasaules karu, viņš tolaik bija Maskavas Universitātes profesors un Krievijai ar

Zviedriju bija sarežģītas attiecības. Vēlāk profesors Krimbergs atgriezās Latvijā, bija viens no Latvijas Universitātes dibinātājiem un pirmais Medicīnas fakultātes vēlētais profesors. Latvijas Ārstu biedrībā profesora Krimberga portrets pie sienas likts kā vienam no nozīmīgākajiem medicīnas zinātnes celmlaužiem Latvijā, kaut viņš nav bijis ārsts.

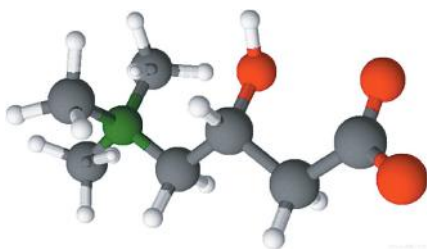
L-karnitīns stimulē garo ķēžu taukskābju oksidēšanu mitohondrijos. Īsumā varētu teikt tā – karnitīns ir ļoti svarīga muskuļaudu sastāvdaļa. Tas 95% arī atrodas muskuļos. Ja karnitīna nav – muskuļi ir vāji un neveidojas. Ja karnitīna pārāk daudz – pieaug aterosklerozes risks. Lai uzņemtu 100 mg karnitīna, pietiek apēst 114 gramus liellopu sarkanās

gaļas vai 3,5 kilogramus tomātu, 12,5 kilogramus olu vai izdzert 5 litrus piena.

Kā jau minēts, karnitīns veido muskuļu masu, tāpēc karnitīnu plaši lieto kultūristi, svarcēlāji, bokseri un citu cīņas sporta veidu pārstāvji. Latvijā reģistrēti 93 karnitīnu saturoši uztura bagātinātāji, bet *ebay.com* ir atrodami kādu 3000 karnitīnu saturošu produktu piedāvājumi. Neregistrētos karnitīna preparātus plaši tirgo fitnesa centros.

Cilvēkam dienā vajadzētu uzņemt apmēram 50 mg karnitīna, galvenokārt ar gaļu. Iepriekš minēto sporta veidu pārstāvji karnitīnu ēd ievērojami vairāk, vēl nesen par kādu Latvijā labi zināmu sportistu stāstīja, ka dienā viņš apēdot 30 kotletītes no sarkanās

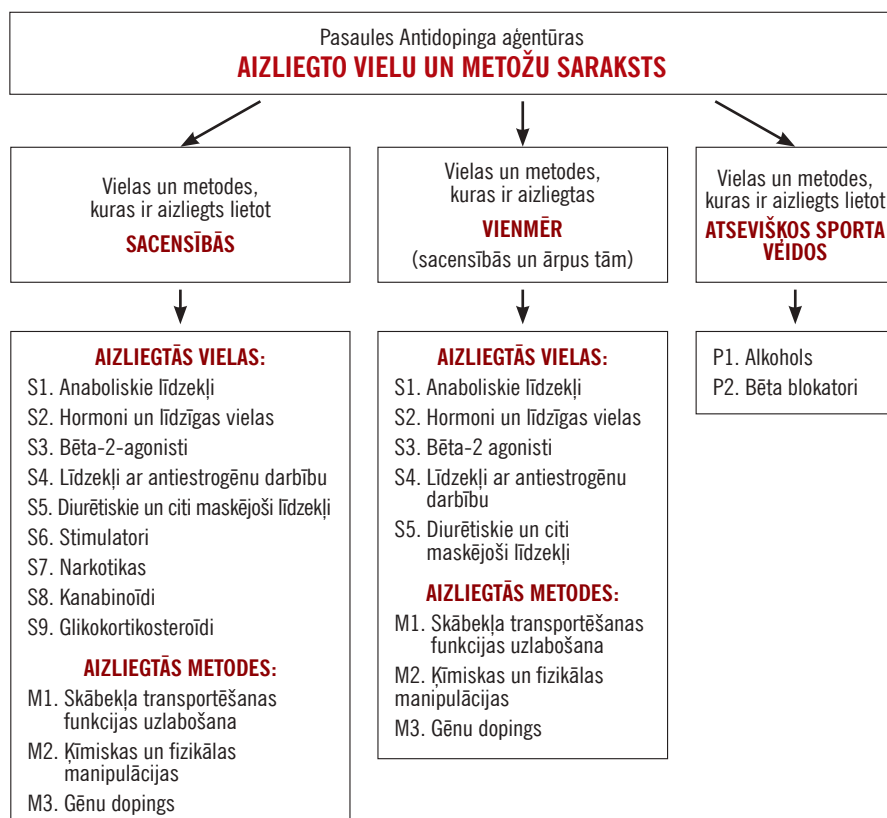
1. attēls | Karnitīna molekulas modelis



* Atsauce par iespējamu interešu konfliktu. P. Apinis ir ārsts, nav saistīts ar farmaceitisko ražošanu un tirdzniecību, nekad nav saņēmis finansiālu atbalstu par zāļu reklamēšanu vai ieteikšanu. Nekad nav izrakstījis vai pats lietojis mildronātu, nav piedalījies farmakoloģiskos pētījumos. Ir bijis redaktors vairākos žurnālos angļu, krievu un latviešu valodā, kur publicēti materiāli par meldonija klīniskajiem pētījumiem, rediģējis un recenzējis publikācijas par meldoniju.

V. Dzērve ir autors publikācijām un pētījumu protokoliem par meldonija klīniskajiem pētījumiem kardioloģijā.

1. shēma | Pasaules Antidopinga aģentūras aizliegto vielu un metožu saraksts



gaļas. Tomēr nezināmu iemeslu dēļ vairums sportistu labāk ēd tableti ar šo pašu sastāvdaļu. Vismaz ceturto daļu karnitīna cilvēks sintezē pats aknās, nierēs un sēkliniekos no lizīna un metionīna. Arī šīs vielas čakli ēd kultūristi un svāra bumbu cilātāji.

Tajā pašā laikā karnitīns, kā jau minēts, nav gauži nevainīgs. Pacientiem ar augstu karnitīna koncentrāciju biežāk ir neiropātijas un paaugstināts asinsspiediens. Runājot ar kolēģiem – sporta ārstiem – pasaules meistarsacīkstēs, ir dzirdēts viedoklis, ka sportistiem, kas ilgstoši lietojuši karnitīnu, lizīnu, metionīnu pārspīlētās devās, ar laiku veidojas polineuropātijas un Pārkinsona slimībai līdzīgi simptomi.

Cilvēka zarnu traktā mikroflora (mūsu mutē, kuņģī, zarnās dzīvo 10^{14} baktēriju, tās mēs saucam par mikrobiomu) pārvērš karnitīnu trimetilamīnā, kas paaugstina kardiovaskulāro slimību risku. Tātad – karnitīns muskuļos vajadzīgs, karnitīns citām šūnām pārlieku lielās devās ir kaitīgs.

Te nu mēs nonākam līdz meldonijam. Meldonijs ir radīts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā, pieder taukskābju β oksidācijas daļējo inhibitoru klasei un klīnicistu vidū ir plaši pazīstams. Ķīmiskie nosaukumi – 3-(2,2,2-trimetilhidrazīni) propionāts vai 2-(2-karboksietil)-1,1,1-trimetilhidrazīni hidroksīda betaīns. 1975. gadā tika reģistrēta pirmā autorapliecība par *Mildronātu*, kurš tolaik tika saukts par kvaterīnu, bet 1989. gadā Ivars Kalviņš kopā ar līdzautoriem par *Mildronātu* radišanu saņēma Latvijas PSR Valsts prēmiju.

Maza atkāpe par muskuļu enerģētisko metabolismu un sirds iespējām to nodrošināt

Lai mēs varētu kustēties, strādāt, sportot utt., jānotiek nepārtrauktai vielu piegādei muskuļu šūnām. Skeleta muskulatūra veido aptuveni 40% no cilvēka ķermeņa svara un darbības jeb kustību laikā prasa 20 un vairāk reižu lielāku apasiņošanu, salīdzinot ar miera stāvokli. Darbības laikā muskulatūra var patērēt līdz 90% no tā daudzuma, ko sirds spēj sūknēt. Tas nozīmē, ka slodzes laikā sirds un visa asinsrites sistēma funkcionē galvenokārt skeleta muskuļu vajadzību apmierināšanai. Kā zināms, galvenā enerģijas ražošanas vieta šūnās ir mitohondriji, kas aizņem ap 30% kardiomiocīta tilpuma un saražo ap 95% nepieciešamās enerģijas. Sirds ik dienu saražo un iztērē adenozintrifosfātu (ATF), kas svērtu 15 reizi vairāk par pašu sirdi. Galvenais enerģijas

ražošanas substrāts normālos apstākļos ir taukskābes – ap 70% enerģijas nodrošina taukskābju metabolisms, pārējo nodrošina glikozes un laktāta metabolisms. Nepieciešams atcerēties, ka starp taukskābju un glikozes metabolismu eksistē dinamisks līdzsvars, kuru formulējis britu profesors Filips Randls (Randla līdzsvars) [1], kura būtība izpaužas divos galvenos procesos:

- glikozes uzņemšana pastiprina glikozes oksidāciju, glikozes un tauku rezervju papildināšanu, kā arī **inhibē taukskābju oksidāciju**;
- taukskābju uzņemšana aktivē to oksidāciju un uzkrāšanu, bet **inhibē glikozes oksidāciju**.

Randla līdzsvara ietekmēšanai ir būtiska nozīme sirds ishēmijas apstākļos.

Enerģētiskais metabolisms ishēmijas apstākļos

Miokarda ishēmiju nosaka neatbilstība starp asinsplūsmu koronārajos asinsvados un miokarda metabolajām prasībām, respektīvi – piegādes inducēta vai prasību inducēta ishēmija [2]. Miokarda ishēmijas patofizioloģiskie mehānismi ir daudzveidīgi. **Piegādes inducēta ishēmija** saistāma ne vien ar lielo epikardiālo vainagartēriju caurlaidības samazināšanos, bet arī ar mikrovaskulārās gultnes pārmaiņām, spazmu veidošanos koronārajos asinsvados, kā arī ekstravaskulāru kompresiju. **Prasību inducētu ishēmiju** nosaka sirdsdarbības frekvence, asinsspiediena līmenis, miokarda sienīgas iestiepums, kontraktilitāte un sistoliskais sienīgas stress. Abos ishēmijas gadījumos veidojas miokarda hipoksija ar nepietiekamu enerģijas ražošanu. Ishēmijas apstākļos, sevišķi akūtās situācijās, svarīgas ir bioķīmiskās izmaiņas audos: pieaug noradrenalīna un adrenalīna, brīvo taukskābju, steroīdo hormonu līmenis asinīs, pieaug glikozes līmenis un pazeminās insulīna līmenis asins plazmā. Šajā bioķīmisko pārmaiņu kaskādē visbīstamākā ir brīvo taukskābju (BT) paaugstināšanās, ko inducē paaugstinātais kateholamīnu līmenis. Pieaugusi brīvo taukskābju koncentrācija palielina prasību pēc skābekļa, jo brīvās taukskābes:

- bremzē kardiomiocītu spēju izmantot citus enerģijas ražošanas avotus – glikozi, laktātu un piruvātu (Randla līdzsvars);
- pastiprina brīvo taukskābju uzņemšanu un oksidāciju (Randla līdzsvars);
- bremzē ATF transportu un tā izmantošanu. **Tādējādi brīvās taukskābes ishēmijas apstākļos palielina enerģijas deficītu miokardā.**

Zinot to, ka glikozes oksidācija, salīdzinot ar brīvo taukskābju β oksidāciju, uz vienu skābekļa molekulu dod par 12–13% vairāk ATF, loģiski būtu pārslēgties uz glikozes oksidāciju enerģijas ieguvei. Diemžēl pieauguša cilvēka sirds ir zaudējusi spēju pārslēgt enerģijas ražošanas veidu no taukskābju oksidācijas uz ogļhidrātu oksidāciju un otrādi, kā tas notiek augļa sirdī. Ishēmijas apstākļos (apgāde < par 50%) audos turpinās enerģijas iegūšana no taukskābju oksidācijas neatkarīgi no piruvāta un laktāta klātbūtnes (glikolīze); acil-KoA un acilkarnitīna uzkrāšanās bloķē adenīnnukleotīdtranslokāzes (ATF sūknis) darbību; ATF transports un izmantošana ir bremzēta.

Enerģētiskā metabolisma korekcijas iespējas

Minētie fakti par enerģētiskā metabolisma apstākļiem ishēmijas apstākļos ir rosīnājuši izvirzīt domu par enerģētiskā metabolisma korekciju piespiedu kārtā, t.i., ievadot organismā attiecīgus medikamentus. Tādējādi, zinot, ka ishēmizētajā zonā trūkst skābekļa un enerģētiskais metabolisms ir apgrūtināts, varētu mēģināt to uzlabot:

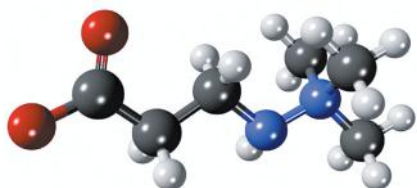
- ievadot metabolītus (metabolā terapija) vai
- koriģēt metabolismu ekonomiskākas enerģijas ražošanas virzienā (ārstēšana ar fermentu inhibitoriem vai aktivatoriem – metabolisma korektoriem).

Tomēr klīniskā prakse ir pierādījusi, ka ārstēšana ar metabolītiem nav pietiekami efektīva, jo nepieciešams tos ievadīt lielos daudzumos, turklāt, izņemot glikozi, metālu jonus un insulīnu, parenterāli nav iespējams ievadīt organismam nepieciešamā substrāta daudzumu pilnvērtīgai šūnu izdzīvošanai ishēmijas apstākļos. Turpretī metabolisma korektori nav bioķīmisko reakciju substrāti, tie nomāc aktīvos fermentus vai atjauno bloķēto fermentu darbību.

Sirds enerģētiskā metabolisma korekcijā būtiski ir novērst brīvo taukskābju kaitīgo darbību ishēmijas apstākļos, ārstēšanā lietojot daļējos taukskābju oksidācijas inhibitorus (p-FOX inhibitori). Ko dod taukskābju oksidācijas bremzēšana? Taukskābju oksidācijas bremzēšana piespiež šūnas meklēt alternatīvu enerģijas iegūšanas veidu – ogļhidrātu oksidāciju (Randla līdzsvars). Mūsdienā skatījumā ideālam metaboliskam preparātam būtu jānovērš liela daudzuma neoksidētu taukskābju uzkrāšanās šūnās (šūnu membrānu bojājuma novēršana), jāaktivē glikozes uztveršana un oksidēšana

šūnās, jānomāc laktāta veidošanās un jāstimulē piruvāta oksidēšana, kā arī jāspēj kavēt aktivētu skābekļa formu veidošanās (oksidatīvā stresa novēršana). Vislielākajā mērā par *ideālu* metabolisko preparātu var uzskatīt labi zināmo *Mildronātu* (meldoniju), jo tas lielākā vai mazākā pakāpē ietekmē visas iepriekš minēto metabolisko procesu daļas.

2. attēls | *Mildronāta* molekulas modelis



Meldonijs ir γ -butirobetaīna (GBB) struktūranalogs un tāpēc ir GBB-hidroksilāzes – pēdējā karnitīna biosintēzes ķēdes fermenta – konkurents inhibitors. *Mildronāta* darbības pamatā ir karnitīna sintēzes ierobežošana, kas noved pie taukskābju oksidācijas bremsēšana ishēmijas apstākļos, tādējādi pieslēdzot enerģijas iegūšanai (ATF) glikozes oksidācijas ķēdi, kas prasa apmēram 12% mazāk skābekļa. Un, iespējams, tieši šie 12% skābekļa ekonomijas ļauj kaut kādā mērā sportistiem sasniegt nedaudz labākus rezultātus, ja treniņprocesā lietots meldonijs. Tomēr šajā gadījumā varētu arī definēt pretēji, ka meldonijs ir darbojies kā sirds vai skeleta muskuļa saudzētājs vai ārstētājs pēc lielas slodzes.

Japāņu pētnieki ierosinājuši vēl vienu iespējamo *Mildronāta* iedarbības veidu uz karnitīna saturu organismā [3]. Tika pierādīts, ka *Mildronāts* ir arī karnitīna reabsorbcijas inhibitors nierēs, jo tas samazina tā renālo transportu. Šis mehānisms nodrošina ātru karnitīna koncentrācijas pazemināšanos asinīs, un vēlāk tas atspoguļojas kā pakāpeniska karnitīna koncentrācijas pazemināšanās audos, kas mainās lēni. Tā rezultātā karnitīns nereaabsorbējas nierēs un no jauna neiekļaujas metabolismā, bet uzreiz tiek izvadīts no organisma.

Karnitīna līmeņa pazemināšanās cilvēka organismu ietekmē divējādi. Pirmkārt, ierobežota karnitīna pieejamība citosolā pazemina garo ķēžu taukskābju aktivācijas un transporta ātrumu uz to oksidēšanas vietu mitohondrijos. T.i., ishēmijas apstākļos *Mildronāts* palēnina garo ķēžu taukskābju iekļūšanu un uzkrāšanos mitohondrijos, tādējādi novēršot ATF transporta blokādi no

mitohondrijiem uz citosolu, kā arī novēršot mitohondriju membrānu bojājumus, pateicoties aktivēto taukskābju (acilkarnitīns un acilkoenzīms A) deterģenta īpašībām.

Līdz ar ierobežoto taukskābju transportu un oksidāciju to koncentrācija citosolā palielinās, kas ir kā alternatīvās enerģijas ražošanas ieslēgšanas signāls, izmantojot aerobo glikolīzi. Tika konstatēts, ka *Mildronāts* paaugstina insulīna receptora jutīgumu pret insulīnu un stimulē insulīna kontrolēto glikozes uztveršanu [4], kas veicina glikozes pieejamību enerģijas ražošanai. Vienlaikus *Mildronāts* aktivē divus svarīgākos aerobās glikolīzes fermentus – heksokināzi un piruvātdehidrogenāzi, kas iesaista no cukuriem izveidoto piruvātu Krebsa ciklā, tādējādi novēršot laktāta veidošanos. *Mildronāta* ietekmē ne tikai palielinās šo fermentu aktivitāte, bet arī inducējas to biosintēze.

Tādā veidā *Mildronāts*, tēlaini izsakoties, *trenē* šūnas izmantot glikozi ishēmijas situācijās, nodrošinot priekšnosacījumu – spējas mazināt ishēmiskos šūnu bojājumus atkārtotas ishemizācijas gadījumā, piemēram, slodzes stenokardijas apstākļos. Priekšnosacījuma fenomens tiek definēts kā **sirds spēja izturēt atkārtotus ishēmiskus periodus ar īslaicīgām asinsapgādes ierobežošanas epizodēm**. Tādas asinsplūsmas ierobežošanas epizodes ļauj šūnām regulēt fermentu un receptoru sistēmas darbu ar mērķi izdzīvot ilgstošos ishēmijas periodos un atjaunot funkciju reperfūzijas laikā. *Mildronāta* darbībai ir zināma līdzība ar priekšno-

sacījuma fenomenu, jo preparāts mazina karnitīna pieejamību taukskābju transportēšanai (kas notiek arī asinsrites traucējumu gadījumā), mācot šūnai izdzīvot līdzīgi kā ishēmijas apstākļos. Tāda farmakoloģiskā priekšnosacījuma rašanās nodrošina stabilu enerģijas apmaiņu pēkšņas ishēmijas apstākļos.

Meldonijs ir izcilas zāles, jo ļauj izmantot karnitīnu muskuļos enerģētikai, bet neļauj rasties karnitīna kaitīgajiem blakusproduktiem. Kaut nekur tas tā īsti nav aprakstīts, bet šķiet, ka sportistiem īstais dopings ir karnitīns, un meldonijs neļauj šim karnitīnam bojāt veselību. Ilustrācijai – *Mildronāta* darbības shēma, kuras autors ir akadēmiķis Ivars Kalviņš un *Dr.med.* Vilnis Dzērve, gan ar dažām modifikācijām (skat. 3., 4. attēlu).

Vai mildronāts ir dopings

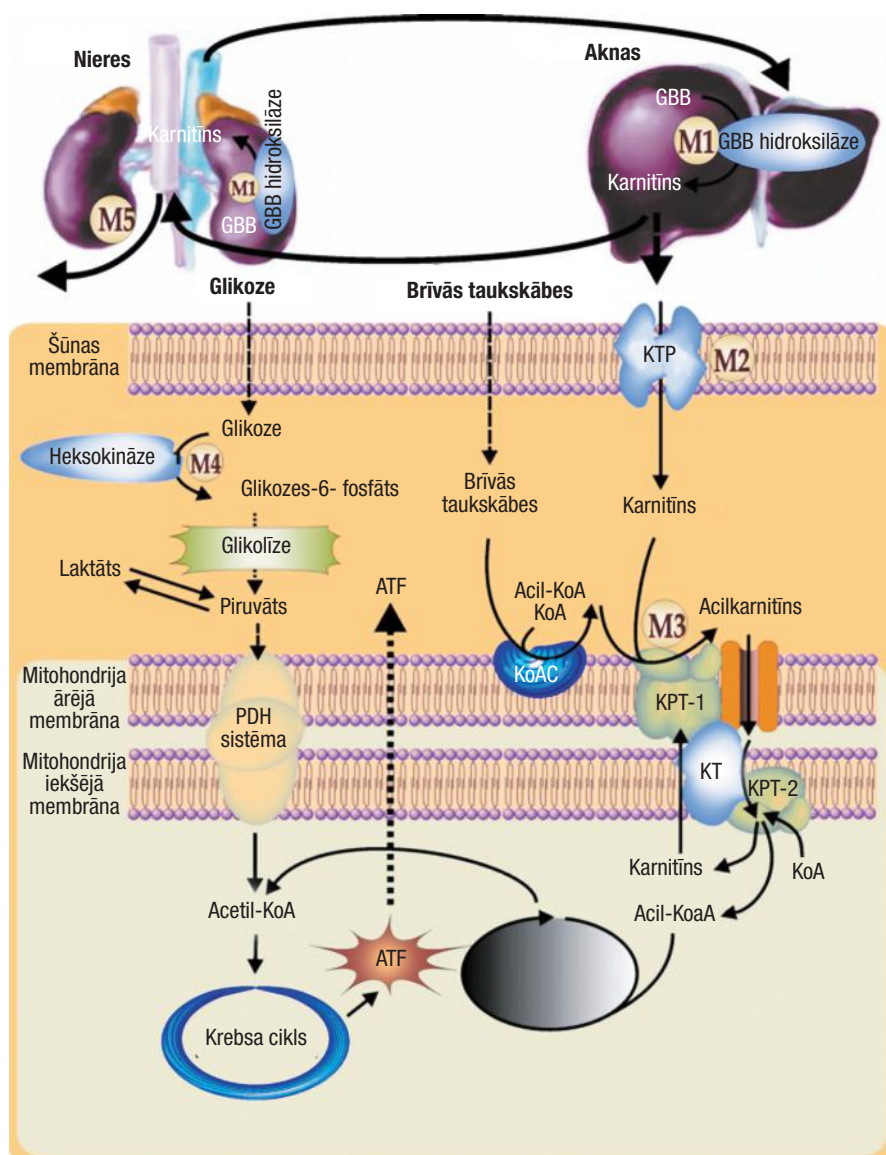
Pasaules sporta dzīvi ik dienu pāršalc dopinga skandāli, tas ir normāli, ka cilvēks sportā meklē visus līdzekļus, lai kļūtu par labāko, ātrāko, veiklāko, izturīgāko, stiprāko. Pērnā gada jūlijā Pasaules Antidopinga aģentūra pēkšņi pievērsa uzmanību meldonijam, jau augustā kļuva skaidrs, ka tiek plānots meldoniju iekļaut dopingvielu sarakstā, bet novembrī tas tika arī izdarīts, aizliedzot meldonija lietošanu sportā gan treniņos, gan sacensībās no 2016. gada 1. janvāra.

2016. gada dopinga aktivitātes notiek zem meldonija zīmes. Latvijā meldoniju ražo a/s *Grindex* ar nosaukumu *Mildronāts*, tāpēc mēs biežāk lietojam tieši šo nosauku-

3. attēls | *Mildronāta* darbības shēma



4. attēls | **Mildronāta bioķīmisko procesu norises shēma** (adaptēta pēc M. Dambrova et al. Trends Cardiovasc Med. 2002 [5])



Mildronāta darbības pamatā ir šādi mehānismi: M1 – GBB hidroksilāzes inhibitors, M2 – karnitīna renālā transporta inhibitors, M3 – karnitīna transporta proteīnu (KTP) inhibitors, M4 – karnitīna palmitoiltransferāzes-1 inhibitors (KPT-1), M5 – palielina heksokināzes-1 koncentrāciju un aktivitāti.

Citi attēlā redzami saīsinājumi:

GBB – γ -butirobetaīns;
 KoA – koenzīms A;
 KoAC – acil-KoA sintēze;
 PDH – piruvātdehidrogenāze;
 KT – karnitīna aciltranslokāze.

mu. Starptautiskajā publiskajā telpā notiek dzīvas diskusijas par to – ir vai nav meldonijs uzskatāms par dopingu, ir vai nav meldonijs kaitīgs cilvēka veselībai, ir vai nav meldonijs labs sirds muskuļa protektors. Orientēšanās federācijas prezidents ķīmijas zinātnieks Viesturs Tamužs ironizēja, ka meldonijs uzlabo sportista darbības spējas, tādēļ esot jāaizliedz arī racionāls uzturs un dzeramais ūdens. Rīgas mērs Nils Ušakovs sociālajos tīklos pasmaidīja par meldonija

skandālu ar mīļu Rīgas reklāmu *Welcome to the meldonij city*. Vai ik dienu sociālajos tīklos var atrast kādu trāpīgu un smieklīgu jociņu par šo situāciju.

Medicīnā jebkuru apgalvojumu pieņemts balstīt uz pētījumiem un analīzi. Farmakoloģisko līdzekļu nozīmēšanu profilaksei un ārstēšanai pamato pierādījumu bāze (*evidence based medicine*). Jebkura medikamenta farmakoloģisko pierādījumu bāzi veido pirmsklīniskie un klīniskie pētījumi četrās

fāzēs. Mūsdienās pētījumi parasti notiek, analizējot medikamenta iedarbību desmitiem, simtiem tūkstošu pacientu, bet nereti pētījumi aptver miljonus.

Atbilstoši pierādījumu bāzei nav iespējams par pētījumiem uzskatīt visus novērojumus un ziņojumus, kas publicēti dažāda līmeņa zinātniskā un parazīnātniskā literatūrā. Pasaulē ir milzums žurnālu un interneta vietņu, kas publicē arī pseidozinātniskus materiālus. Arī starp zinātniskiem materiāliem ir milzīga atšķirība. Klīnisko pētījumu rezultātu ticamību reglamentē izmantotā metodika. Šodien par ticamiem rezultātiem uzskata vienīgi tos, kas iegūti nejaušinātos paralēlu grupu pētījumos. Starptautiskā līmenī visaugstāk vērtē dubultaklos (*double-blind*) pētījumus.

Arī par meldoniju (*Mildronātu*) ir publicēti daudzi simti pētījumu un zinātnisku publikāciju, taču lielākoties tie ir vai nu novērojumi, vai atklāta tipa pētījumi. 21. gadsimta izviritajām prasībām atbilst, augstākais, 8 pētījumi, kas veikti Latvijā, Ukrainā, Japānā un Krievijā (Vilnis Dzērve ir vēl kritiskāks un uzskata, ka visaugstākajiem standartiem atbilst tikai 4 pētījumi). Visi šie pētījumi ar ticamiem rezultātiem attiecas vienīgi uz meldonija ietekmi uz sirds un asinsvadu slimību pacientiem. Proti, meldonijam ir pozitīva ietekme, ārstējot koronāro sirds slimību, sirds mazspēju un perifēro artēriju slimības. Un nav neviena daudz maz ticama pētījuma par meldonija ietekmi, piemēram, nieru vai aknu slimību gadījumā, kaut arī mēs zinām faktu, ka meldonijs palīdz izvadīt karnitīna blakusproduktus gan caur nierēm, gan caur aknām. Gluži tāpat nav neviena pētījuma par mildronāta ietekmi uz sportista sirdi vai muskuļiem. Un, ja nav šādu pētījumu, tad tādu datu nav arī Pasaules Antidopinga aģentūras speciālistiem.

Un tomēr – paskatīsimies – ko labu dara meldonijs sirds un asinsvadu slimniekiem, kāpēc šis medikaments kardioloģijā ir tik populārs? Koronārās sirds slimības slimnieku ārstēšana ar meldoniju kombinācijā ar AKE inhibitoriem uzlabo pacientu klīnisko stāvokli, uzlabo viņu dzīves kvalitāti, uzlabo skeleta muskulatūras funkcionālo stāvokli, uzlabo miokarda sistolisko funkciju, uzlabo perifēro asinsriti, atjauno simpātiskās un parasimpātiskās nervu sistēmas aktivitātes līdzsvaru. Gluži tāpat pēc šīm publikācijām, kur analizēti simti tūkstoši pacientu, mēs varam apgalvot, ka meldonijs ļoti palīdz slimniekiem, kam aizsērējušas kāju artērijas, kam jāapstājas ik pēc brīža sāpju dēļ, kam sākas gangrēna un draud kājas amputācija. Šiem slimnie-

kiem *Mildronāta* ietekmē uzlabojas slodzes tolerance sešu mēnešu laikā par 50–60%. Profesors Andrejs Ērglis, kas uzsver slimības profilakses nozīmi, arī itin bieži nozīmē meldoniju saviem slimniekiem. Pie viņa uz konsultācijām neticami daudz nāk vecāka gada-gājuma sportistu – it kā trenējas, sporto, spēlē tenisu, bet sirds apasiņošana vairs nav tik laba kā jaunībā, un pārslodze var beigties slikti. Un viņš tiešām sportistiem nozīmē meldoniju, pat tādiem, kas skrien maratonu vai piedalās pasaules veterānu spēlēs. Bet šajos gadījumos meldonijs tiek nozīmēts, pamatojoties uz veloergometrijas, angiogrāfijas vai pat datortomogrāfijas datiem.

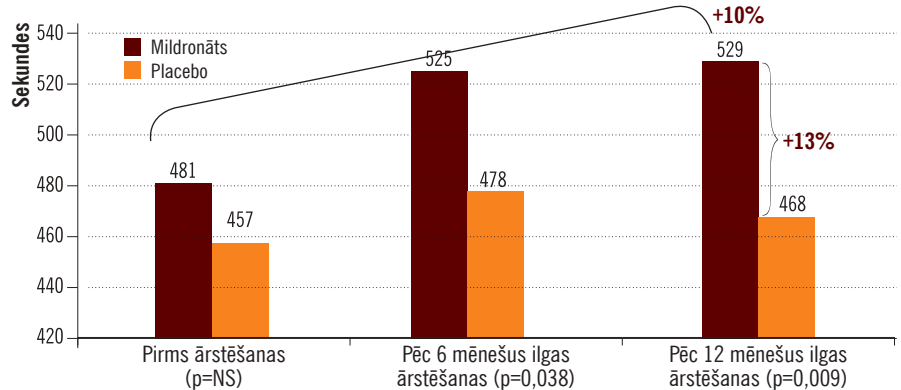
Par spīti lielajam *Mildronāta* efektivitātes pētījumu apjomam vainagartēriju slimības gadījumā, līdz galam neatrisināts bija jautājums attiecībā uz preparāta efektīvākās devas lielumu.

Šis jautājums tika atrisināts ar daudzcentru prospektīva nejausināta, dubultakla, ar placebo kontrolēta zinātniski klīniska MILSS I (*Mildronāta*[®] efektivitāte un drošums pacientu ārstēšanā pacientiem, kuriem ir stabila stenokardija) pētījuma palīdzību, kurā iekļautas piecas paralēlas pacientu grupas [6].

Pētījums tika veikts 74 centros 4 valstīs. Pētījuma mērķis bija izpētīt *Mildronāta* efektivitāti un drošumu savienojumā ar standarta terapiju pacientiem ar II–III funkcionālās klases stabili slodzes stenokardiju (atbilstoši *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) klasifikācijai), kas sākusies vismaz trīs mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Par galveno efektivitātes kritēriju tika pieņemtas fiziskās slodzes izpildes ilguma izmaiņas, veicot veloergometriju, pēc 12 nedēļu ārstēšanas perioda, salīdzinot to ar izejas rādītājiem.

Pētījumu pabeidza 512 pacienti, kuri bija nejausināti iedalīti 5 grupās: placebo grupā un 4 grupās, kuras saņēma dažādas

6. attēls | Fiziskās slodzes izpildes ilgums pirms ārstēšanas un dažādos terapijas periodos [7]



Mildronāta devas: 50 mg divas reizes dienā, 150 mg divas reizes dienā, 500 mg divas reizes dienā un 1500 mg divas reizes dienā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka pēc ārstēšanas fiziskās slodzes izpildes ilgums pacientiem, kas lietoja *Mildronātu*, statistiski nozīmīgi palielinājās tikai grupās, kurās lietoja 500 mg un 1500 mg pa divām reizēm dienā. (Skat. 5. attēlu.)

Iepriekš minētie pētījumi autoriem ļāva secināt, ka *Mildronāts* kardioloģijas klīnikā veicina fiziskās slodzes tolerances paaugstināšanos, koronāro artēriju slimības pacientu dzīves kvalitātes paaugstināšanos un ka visefektīvākā *Mildronāta* deva ir 500 mg 2 reizes dienā, tātad nav jēgas dienas devu palielināt virs 1 g/d.

2010. gadā tika publicēti prospektīva nejausināta, dubultakla, ar placebo kontrolēta klīniski zinātniskā MILSS II pētījuma III fāzes rezultāti [7]. Pētījuma mērķis bija novērtēt *Mildronāta* terapijas efektivitāti un drošumu, ievadot 1000 mg/d lielu devu savienojumā ar standarta terapiju tādu pacientu ārstēšanai, kuriem ir stabila stenokardija (278 slimnieki).

Pētījumā tika noteikts, vai ar *Mildronāta* palīdzību var sasniegt statistiski nozīmīgu fizis-

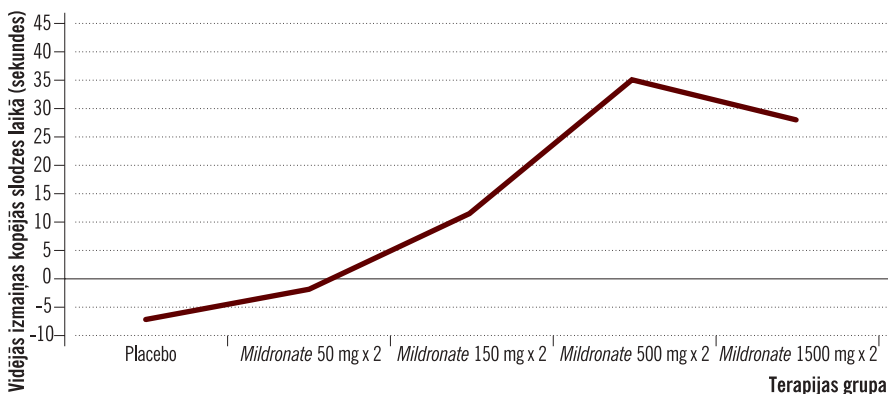
kās slodzes tolerances pieaugumu. Pētījums tika veikts 37 pētījumu centros 4 valstīs – Latvijā, Lietuvā, Krievijā un Ukrainā. Par galveno efektivitātes kritēriju tika pieņemtas fiziskās slodzes veikšanas ilguma izmaiņas veloergometrijas laikā pēc 12 mēnešu ārstēšanas perioda, salīdzinot ar izejas rādītājiem.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka pēc ārstēšanas fiziskās slodzes veikšanas ilgums pacientiem, kuri saņēma *Mildronātu*, palielinājās par 10%, savukārt placebo grupā – tikai par 2,4%. Fiziskās slodzes veikšanas ilguma atšķirība 12. mēnesī bija 13% to pacientu labā, kuri saņēma *Mildronātu* ($p = 0,009$). Jāpiebilst, ka fiziskās slodzes ilgums placebo grupā pēc 6 mēn. ārstēšanas pat samazinājās un 12. mēnesī bija par 2,1% zemāks, salīdzinot ar fiziskās slodzes ilgumu 6. ārstēšanās mēnesī. (Skat. 6. attēlu.)

Salīdzinoši nesen tika publicēti prospektīva nejausināta, dubultakla, ar placebo kontrolēta pētījuma rezultāti, kurā izvērtēta *Mildronāta* terapijas efektivitāte un drošums, ievadot 500 mg lielu devu 2 reizes dienā kopā ar perifēro artēriju slimības slimnieku standarta ārstēšanu 24 nedēļas [8].

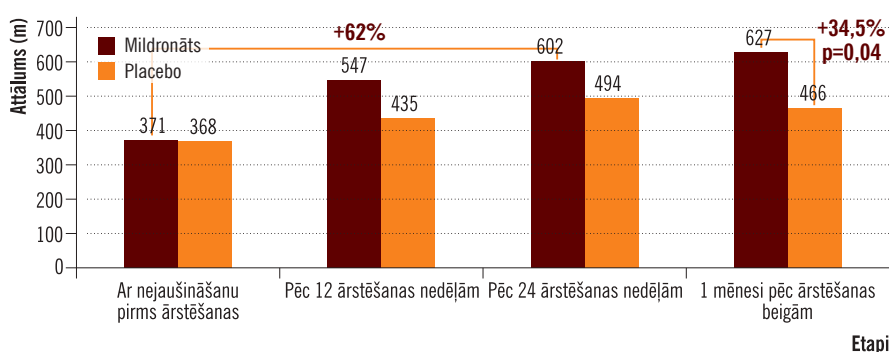
Pētījumā bija iekļauti 62 pacienti ar stabilām mijklibošanas simptomiem. Pētījumu pabeidza 57 pacienti. Sākumā un pēc 4, 12 un 24 *Mildronāta* vai placebo lietošanas nedēļām visiem slimniekiem tika veikts mehāniskā slīdceliņa tests atbilstoši standarta protokolam ar pastāvīgo soļošanas ātrumu 3,2 km/h un pakāpenisku slīpuma pieaugumu pēc katrām 2 minūtēm. Sākotnējie kritēriji bija izmaiņas absolūtajā attālumā līdz mijklibošanai, to salīdzinot pirms un pēc 24 ārstēšanas nedēļām. Ārstēšanas gaitā abās grupās (*Mildronāta* un placebo) absolūtais attālumš līdz mijklibošanas simptomu attīstībai palielinājās, tomēr distances pieaugumi pētījuma etapos būtiski lielāki bija tiem slimniekiem, kas saņēma *Mildronātu*. (Skat. 7. attēlu.)

5. attēls | Fiziskās slodzes ilguma izmaiņu vidējie rādītāji atkarībā no devas [6]



7. attēls

Absolūtais attālums līdz mijklibošanas simptomu attīstībai dažādos ārstēšanas etapos (ar nejaušināšanu, pēc 12 un 24 ārstēšanas ned. un 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām)



Vidējais mijklibošanas attāluma pieauguma lielums pēc 24 dubultklas ārstēšanas nedēļām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (nejaušināšanas vizīte) *Mildronāta* grupā bija $231,22 \pm 179,02$ metri (pieaugums par 62,3%), bet placebo grupas pacientiem vidējais pieauguma lielums bija $126,67 \pm 120,72$ metri (pieaugums par 34,4%). Terapijas grupu atšķirība bija statistiski nozīmīga ($p = 0,026$).

Īpaši jāuzsver, ka tika iegūti pierādījumi *Mildronāta* efekta noturībai perifēro artēriju slimības gadījumā, pārtraucot preparāta lietošanu. Distances atšķirība līdz mijklibošanas attīstībai starp grupām saglabājās vienu mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas: *Mildronāta* grupā soļošanas distancē bija tendence vēl palielināties, savukārt slimniekiem, kas lietoja placebo, slīdceliņa testa rezultāti pasliktinājās. (Skat. 7. attēlu.)

Mildronāta grupā vidējā vērtības palielināšanās bija par $19,68 (\pm 85,58)$ metriem, bet placebo grupā pazemināšanās par $31,43 (\pm 79,17)$ metriem. Atšķirība starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga ($p = 0,032$).

Nav neviena pētījuma uz zemeslodes, kas būtu veikts ar meldoniju sportistu vai vispārēji veselu cilvēku gadījumā. Neviena, nekur pasaulē. Tātad – nekur nav neviena zinātniska pamatojuma atzīt meldoniju par vielu, kas uzlabo rezultātus sportistiem. Tomēr, ja jau meldonijs uzlabo sirds funkciju un sirds muskuļa darbību slimiem cilvē-

kiem, jādomā, ka tam ir arī pozitīva ietekme uz vesela cilvēka sirdi. Šī raksta mērķis nav apstrīdēt Pasaules Antidopinga aģentūras (WADA) lēmumu iekļaut meldoniju aizliegto preparātu sarakstā.

Iekļaušana aizliegto vielu sarakstā galvenokārt balstās uz pieņēmumu, ka meldonija pārmērīga lietošana var radīt veselības problēmas, tiesa, šis apgalvojums attiecas gan drīz uz jebkurām zālēm, jebkuru ķīmiski aktīvu vielu. Literatūras avotos meldonija ieteicamā deva sirds un asinsvadu slimību ārstēšanā nepārsniedz 1 gramu, un daudzos pētījumos pierādīts, ka lielākas devas nerada nekādas priekšrocības. Savukārt 1 gramu liela meldonija deva dienā nav radījusi praktiski nekādas blaknes vai veselības traucējumus 12 mēnešus ilgā pētījuma laikā. Pēc mūsu rīcībā esošās informācijas, sporta ārsti atsevišķiem sportistiem nozīmējuši tieši šādu devu – 1 g meldonija dienā.

Pašlaik sportā attiecībā uz meldoniju ir trīs problēmas. Pirmā ir tā, ka daudzi sportisti šo preparātu lietojuši gadiem, jo nekur, nevienā publikācijā, nevienā pētījumā, nevienā zinātniskā rakstā nav bijusi pat mināma norāde, ka meldonijs rada atkarību, paaugstina sportistu funkcionālās, garīgās vai fiziskās spējas, ka varētu būt uzskatāms par dopingū.

Otrā – nav pētījumu un pierādījumu – cik ilgi meldonija sadalīšanās produkti saglabājas organismā. Jādomā, ka lielākā daļa no meldonija dopinga skandālā ierauta-

jiem sportistiem 2016. gadā nelieto preparātu un, kā apgalvo sporta ārsti, nav lietojuši, kopš uzzinājuši par meldonija iekļaušanu aizliegto vielu sarakstā. Ir skaidrs, ka meldonija atlieku pazīmes atrodamas cilvēka organismā vismaz septiņus mēnešus.

Trešā – meldonijs no lielā sporta pārcēlies uz tautas sportu. Jau tagad tādas populāras dopingvielas kā steroidi, testosterona derivāti, eritropoetīns (EPO) un citi daudz vairāk tiek lietoti neolimpiskajos, *izdzīvošanas, hiperpārslodžu* sporta veidos. Šie preparāti faktiski nav atrodami neviena daudz maz cienījama Eiropas un pasaules līmeņa olimpiskā vai populāra neolimpiskā sportista asinīs, bet pasaules literatūrā redzam atsaucē, ka tautas sportā dopingvielu lietošana palielinās, jo faktiski nav dopinga kontroles. Par meldonija *pārvākšanos* uz tautas sportu liecina tā pilnīga izpirkšana Eiropas Savienības un Krievijas aptiekās, kā arī cenas nesamērīgs pieaugums interneta aptiekās. Būtisks simptoms ir pastiprināta interese par meldoniju no Ķīnas un Japānas puses.

Pašlaik sporta publiskajā telpā nereti notiek mēdīšanās, rādot ar pirkstu vienam uz otru un apsūkājot par *dopinga sportistu*. Vēlreiz jāatkārto – nevienam visā pasaulē nav neviena dubultklā pētījumā gūta pierādījuma par meldonija dopinga raksturu. Bet vēl pirms gada nekur nenotika pat publiskas diskusijas un netika publicētas pat aizdomas, ka meldonijs varētu būt dopingviela, kas iekļaujama Pasaules Antidopinga aģentūras aizliegto vielu sarakstā. Vismazāk par šādām aizdomām bija informēti sportisti.

Vai amatiersportistiem lietot meldoniju

Var teikt tā – lietot, ja to nozīmējis kardiologs vai ģimenes ārsts. Meldonijs tiešām vecāka gadagājuma sportistiem ar viegliem sirds asinsapgādes traucējumiem būtu ļoti labs risinājums.

Vēlreiz gan jāuzsver, ka nav ne mazākā pamatojuma lietot meldoniju vairāk par vienu gramu dienā, pat tad, ja esat nolēmis kļūt par pasaules čempionu triatlonā veterāniem.

Literatūra

- Randle P. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab. Rev.* 1998;14:263-283.
- O' Rourke RA. Alternative Strategies for the Management of Chronic Stable Angina. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35:384-446.
- Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 289: 93-102.
- Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. Antidiabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol.* 2011, 658: 277-283.
- Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12:275-279.
- Dzerve V; MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544-51.
- Vilnis Dzerve, Dace Matisone, Yury Pozdnyakov, Rafael Oganov. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2010; 16: 3.
- Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом. *Российский кардиологический журнал.* 2011. Т. 87. - № 1.-с. 49-55.

MILDRONĀTS®

Meldonium dihydricum

500 mg, 250 mg, 0,5 g/5 ml šķīdums injekcijām*



Stabila slodzes stenokardija
Hroniska sirds mazspēja
Funkcionāli sirds un asinsvadu
sistēmas darbības traucējumi



Akūti un hroniski išēmiski smadzeņu
asinsrites traucējumi
Atveseļošanās periodā pēc
cerebrovaskulāriem traucējumiem



AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Tālruni: (+371) 67083205, (+371) 67083500

Fakss: (+371) 67083505

E-pasts: grindeks@grindeks.lv

Grindex

Labi būt veselam!